

論文審査の要旨

報告番号	総論第 27 号	学位申請者	橋口 昭大
審査委員	主査	出雲 周二	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	武田 泰生	副査 橋口 照人
	副査	中村 雅之	副査 久保田 龍二

Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs

(NEFL 変異は錐体路徴候を伴う遺伝性運動感覚性ニューロパチーの原因である)

遺伝性運動感覚性ニューロパチーは広く Charcot-Marie-Tooth 病 (以下 CMT) として知られている。CMT の原因遺伝子は現在 50 を超える。その臨床像は多様性に富んでおり、臨床像から原因遺伝子を特定することは非常に困難である。CMT の中で最多の PMP22 遺伝子重複による CMT1A においては保険診療にて検出可能だが、それ以外の CMT においては原因不明であることがほとんどである。そこで学位申請者らは 2007 年時点での 28 の CMT 原因遺伝子を搭載したマイクロアレイ DNA チップを独自に作成し、遺伝性ニューロパチーの原因検索を行っている。数多くの CMT 原因遺伝子が確認されているにもかかわらず、その中で錐体路徴候を伴う遺伝性運動感覚性ニューロパチーの原因遺伝子として同定されているのは mitofusin2 (MFN2) のみである。学位申請者らは、常染色体優性遺伝形式の錐体路徴候を伴う遺伝性運動感覚性ニューロパチー家系において神経画像的、電気生理学的、神経病理学的に臨床像を明らかにし、前述のマイクロアレイ DNA チップを用いて原因遺伝子を検索した。

その結果、本研究において以下の知見が明らかになった。

- 1) Neurofilament light (NEFL) 遺伝子に新規の変異 (c.1166A>G, p.Y389C) を検出した。
- 2) 有症者の全員に同変異を認めた。
- 3) 脳梁の菲薄化を明らかにした。
- 4) 電気生理学的に下肢優位感覚優位の軸索型ニューロパチーを呈した。
- 5) 大径有髄線維が減少し、ミトコンドリアの形態変化と分布異常を明らかにした。

NEFL は中枢神経及び末梢神経の細胞体、軸索、樹状突起に普遍的に存在する。NEFL 変異による CMT の phenotype として錐体路徴候を伴う遺伝性運動感覚性ニューロパチーは初めての報告である。

本研究は、マイクロアレイ DNA チップを用いた包括的な遺伝子検索によって錐体路徴候を伴う遺伝性運動感覚性ニューロパチーの新規の遺伝子変異を発見するとともに、今後の原因不明の遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子を同定する方法論を示したものであり、極めて重要である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。